

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

W. to WO 93/17667

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-116138

(43)Date of publication of application : 26.04.1994

(51)Int.Cl. A61K 9/14
A61K 31/71
A61K 47/04
A61K 47/10
A61K 47/32

(21)Application number : 05-033162

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 23.02.1993

(72)Inventor : YAJIMA TOSHIHISA

ISHII KUNIAKI

UMEKI NOBUO

ITAI SHIGERU

HAYASHI HIDEFUMI

SHIMANO KIMIHIDE

KOYAMA IKUO

(30)Priority

Priority number : 04 53442
04219904Priority date : 12.03.1992
19.08.1992Priority country : JP
JP

(54) COMPOSITION FOR ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a composition for an oral pharmaceutical preparation, excellent in masking properties of a basic medicine assuming an unpleasant taste and having good bioavailability.

CONSTITUTION: This composition for an oral pharmaceutical preparation is characterized by comprising (a) a complex composed of a low-melting substance containing a basic medicine assuming an unpleasant taste and a gastric polymer compound dispersed or dissolved therein, (b) 10-70wt.% sugaralcohol and (c) 0.1-7wt.% basic oxide.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 08.10.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japanese Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-116138

(43)公開日 平成6年(1994)4月26日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14	M	7329-4C		
	Z	7329-4C		
31/71		8314-4C		
47/04	L	7433-4C		
47/10	B	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 10 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-33162	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成5年(1993)2月23日	(72)発明者	矢島 稔央 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(31)優先権主張番号	特願平4-53442	(72)発明者	石井 邦明 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(32)優先日	平4(1992)3月12日	(72)発明者	梅木 伸夫 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 北川 富造
(31)優先権主張番号	特願平4-219904		
(32)優先日	平4(1992)8月19日		
(33)優先権主張国	日本(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 経口製剤用組成物

(57)【要約】

【目的】 不快な味を呈する塩基性薬物のマスキングに優れ、且つ良好な生物学的利用能を有する経口製剤用組成物を提供する。

【構成】 (a) 不快な味を呈する塩基性薬物と胃溶性高分子化合物を分散あるいは溶解させた低融点物質からなる複合体、(b) 10重量%から70重量%の糖アルコールおよび(c) 0.1重量%から7%重量の塩基性酸化物からなることを特徴とする経口製剤用組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) 不快な味を呈する塩基性薬物と胃溶性高分子化合物を分散あるいは溶解させた低融点物質からなる複合体、(b) 10 重量%から 70 重量%の糖アルコールおよび(c) 0.1 重量%から 7%重量の塩基性酸化物からなることを特徴とする経口製剤用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、不快な味を呈する塩基性薬物の製剤用組成物に関し、更に詳しくは不快な味を呈する塩基性薬物のマスキングに優れ、且つ良好な生物学的利用能を有する経口製剤用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、不快な味を呈する薬物の味をマスキングするために種々の製剤化法が見い出されてきた。例えば、特開昭 49-81526 号公報には、マクロライド系抗生物質をポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（以下AEAと略す）、セルロースアセートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル、オイドラギットE、およびエチルセルロースよりなる群から選ばれる壁材ポリマーおよびロウ、高級脂肪酸および高級脂肪酸不溶性塩よりなる群から選ばれる 1 種またはそれ以上を溶解または分散した不活性揮発性有機溶媒中に溶解し、ついでこれを噴霧乾燥し、それによって生成する被覆マクロライド系抗生物質粒子を採取する方法が開示されている。

【0003】また、不快な味を呈する塩基性薬物の味をマスキングするための薬学的混合物として、例えば、特開昭 58-4714 号には、その製剤が、塩基性薬物を含有することを特徴とする、高い pH において、不溶性の形態であるようなカプセル化された味の悪い薬剤を含有する薬学的混合物製剤の為の乾燥粉末が開示されている。

【0004】さらに、特開昭 59-16822 号公報には、被覆された活性物質を全混合基準で 40 から 90% の量における炭水化物、炭水化物関連化合物または、かかる化合物の混合物である放出制御物質と組み合わせて含有することを特徴とする不快な味の隠ぺいおよび活性物質の安定性の増大を含めて活性物質の制御された放出を成す薬学的混合物製剤が開示されている。

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来被覆剤を溶解するために例えば、メチレンクロライド、クロロホルム、シクロヘキサン、四塩化炭素、メチルエチルケトン、アセトン、メチルアルコール、イソプロピルアルコールなどの有機溶媒を使用するため溶媒除去の乾燥工程を必要とする。その結果、被覆膜が、ポーラスになり、しかも乾燥工程に、時間、設備、労力、費用等に多大なものが要求される。又この工程では、作業中の引火、爆発の危険性がありさらには、製品に溶媒が残留してしまい、人体への影響が危くされる。

【0005】また、炭酸塩、燐酸塩、クエン酸塩、水酸化物の添加では、味のマスキングの持続性が十分ではない。さらに、過度な味のマスキングは生物学的利用能に悪影響を与える可能性がある。

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の問題点を解決するために、まず味のマスキングについて検討した。マスキングの材質の選択において、ち密な被膜を形成するのに優れている材質は低融点物質である。また胃内 pH (pH 1~4) で速やかに溶解し、口中 (pH 5~8) で溶解しないあるいは溶解しにくい材質のみを考えれば胃溶性高分子化合物の選択が考えられる。しかし、胃溶性高分子化合物は溶解するのに有機溶媒を必要とし、使用する溶媒の毒性及び取扱の危険性に問題がある。

【0006】また、被膜自体がポーラスに成り易く、ち密な被膜形成ができず、不快な味を十分マスキングすることが困難である。

【0007】そこで、種々検討した結果低融点物質を加熱溶解して、有機溶媒無しに胃溶性高分子化合物を分散あるいは溶解し、これを冷却することによりち密な被膜が形成できことを見いだした。

【0008】更に、マスキング効果を増すため種々の添加物を検討したが、炭酸塩、燐酸塩、クエン酸塩、水酸化物などの通常の添加物では、味のマスキングの持続性が十分ではなかったが、特定の塩基性酸化物、特に酸化マグネシウムに優れたマスキング効果があった。

【0009】また、通常の砂糖等の添加では、味のマスキングが十分ではなかったが、糖アルコールが特に味のマスキングに優れることを見いだした。

【0010】その結果、低融点物質を融点以上に加熱溶解し、その中に、胃溶性高分子化合物を分散あるいは溶解させた組成物と不快な味を呈する塩基性薬物を溶解造粒あるいは、加熱造粒した複合体に糖アルコール及び塩基性酸化物を同時に配合すると、極めて不快な味を呈する塩基性薬物の味をマスキングする経口製剤用組成物が得られることを見だし、本発明を完成した。

【0011】すなわち本発明は、不快な味を呈する塩基性薬物と胃溶性高分子化合物を分散あるいは溶解させた低融点物質からなる複合体、10 重量%から 70 重量%の糖アルコールおよび 0.1 重量%から 7%重量の塩基性酸化物からなることを特徴とする経口製剤用組成物である。

【0012】本発明に於て使用される塩基性薬物としては、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、キタサマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキシスタマイシン、およびアジスロマイシン等の不快な味を呈するマクロライド系抗生物質が挙げられる。塩基性薬物の配合量は、複合体中に 1 重量%から 90 重量%、好ましくは 1 重量%から 60 重量%である。

【0013】本発明に於て使用される胃溶性高分子化合物

3

物としては、オイドラギットE、AEAまたはそれらの混合物等が挙げられる。特に好ましくは、オイドラギットEである。

【0014】本発明に於て使用される低融点物質としては、製剤用として許容される融点が40～120°Cの水不溶性または、水難溶性物質であって、例えば、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、硬化油、木ロウ、カカオ脂、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、セタノール、ステアリルアルコール、マクロゴール6000、マクロゴール4000、カルナバロウ、ミツロウ、D-グルコース、D-ソルビット、ステアリン酸チタニウム、オレイン酸カルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、または、それらの混合物などを挙げる事ができる。より好ましい低融点物質としては、グリセリルモノステアレート、ステアリルアルコール、ステアリン酸またはそれらの混合物等が挙げられる。

【0015】本発明に用いられる複合体中の胃溶性高分子化合物の割合は、重量%で1から60%である。特に好ましい、胃溶性高分子化合物の割合は重量%で2から40%である。また、複合体の経口製剤組成物中の割合は重量部%で10%から60%であり、好ましくは15%から50%である。

【0016】本発明に用いられる糖アルコールは、ソルビトール、キシリトール、マンニトール、マルチトール等または、それらの混合物が挙げられる。より好ましい糖アルコールは、ソルビトール、マンニトール、キシリトールまたは、それらの混合物である。

【0017】本発明に於て用いられる糖アルコールの量は、本経口製剤用組成物中の割合は重量%で10%から70%である。好ましくは、30から65%である。

【0018】本発明に於て用いられる塩基性酸化物は、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム等が挙げられる。好ましくは、酸化マグネシウムである。塩基性酸化物の量は、本経口製剤用組成物の重量%で0.1から7%である。好ましくは、重量%で0.1から2%である。好ましくは、酸化マグネシウム1回投与量として70mg以下である。

【0019】本発明の経口製剤用組成物の製造方法は、いわゆる熔融造粒方法または、加熱造粒方法によって複合体を製造する。例えば、融点以上に加熱した低融点物質に胃溶性高分子化合物を分散あるいは、溶解させた組成物と不快な味を呈する塩基性薬物を、高温下で混合したのち、噴霧冷却して複合体とする。

【0020】ついで、この複合体に糖アルコールと塩基性酸化物を添加混合し、本発明の経口製剤用組成物を得る。この際には、一般の造粒方法を用いることができる。例えば、流動層造粒法、攪拌造粒などである。特に塩基性酸化物を水または結合液に溶解または懸濁した溶

4

液を造粒溶媒として用い、流動層造粒を行うと造粒時における薬物の複合体からの溶出の少ないより好ましい経口用製剤組成物を得ることができる。

【0021】このようにして、得られる複合体は、そのままあるいは必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、橋味橋臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤などの固形経口製剤とすることができる。

10 【0022】賦形剤としては、たとえば結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、りん酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。

20 【0023】崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチソル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。

30 【0024】結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファー化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。

【0025】滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

40 【0026】抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキソトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 α -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

50 【0027】コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテ

5

ト、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、ポリビニルアセテートフタレート、セラックなどが挙げられる。

【0028】着色剤としては、たとえばタール色素、酸化チタンなどが挙げられる。

【0029】矯味矯臭剤としては、メントールなどが挙げられる。

【0030】界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、シヨ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0031】可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

【0032】これらの医薬品として、許容される添加物はいずれも、一般的に製剤に用いられるものが使用できる。

【発明の効果】本発明により、不快な味を持続的にマスキングし、しかも生物学的利用能が優れた不快な味を呈する塩基性薬物の製剤用組成物および製造することが可能となった。

【0033】更に、本発明で得られる、不快な味を呈する塩基性薬物の製剤用組成物は、水で懸濁し、さらに5°で3日間引き続き保存しても不快な味を呈せず、且つ、生物学的利用能にも優れ、小児用シロップ剤などの経口製剤としてもきわめて容易に服用できるものである。

【実施例】以下実施例及び試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

【0034】実施例1

ステアリルアルコール700gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを200g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置で入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、20%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体100gにソルビトール90g、酸化マグネシウム0.2g、結晶セルロース9.8gを加え、10%クラリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0035】実施例2

ステアリン酸600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴

6

霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体347gにソルビトール100g、キシリトール100g、マンニトール337g、マルチトール50g、酸化マグネシウム70gを加え、10%クラリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0036】実施例3

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール657g、酸化マグネシウム10gを加え均一に混合した。この混合物を、水で流動造粒し、10%クラリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0037】実施例4

モノグリセリン脂肪酸エステル600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにマンニトール500g、酸化マグネシウム20g、デンプン125g、ヒドロキシプロピルセルロース20g、カルボキシメチルセルロースナトリウム2gを加え均一に混合した。この混合物を、水で流動造粒し、10%クラリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0038】実施例5

硬化油600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール300g、マンニトール300g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、結晶セルロース47gを加え均一に混合した。これとは別に水に酸化マグネシウム10gを懸濁し、これを結合溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%クラリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0039】実施例6

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件

7

にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール300g、マンニトール100g、キシリトール100g、マルチトール100g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、酸化マグネシウム20g、デンプン14g、ヒドロキシプロピルセルロース20g、サッカリンナトリウム3gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%クラリスロマイシンドライシロップ剤用組成物を得た。

【0040】実施例7

モノグリセリン脂肪酸エステル600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール400g、キシリトール229g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、酸化マグネシウム5g、ヒドロキシプロピルセルロース20g、サッカリンナトリウム3gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%クラリスロマイシンドライシロップ剤用組成物を得た。

【0041】この組成物1gをとり、約5mlの水で懸濁し、シロップ剤を得た。

【0042】実施例8

ステアリルアルコール700gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを200g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、20%エリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体100gにソルビトール90g、酸化マグネシウム0.2g、結晶セルロース9.8gを加え、10%エリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0043】実施例9

ステアリン酸600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール100g、マンニトール347g、キシリトール100g、マルチトール50g、酸化マグネシウム70gを加え、10%エリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0044】実施例10

8

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール657g、酸化マグネシウム10gを加え均一に混合した。この混合液を水で流動造粒し、10%エリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0045】実施例11

硬化油600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール300g、マンニトール300g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、結晶セルロース47gを加え均一に混合した。これとは別に水に酸化マグネシウム10gを懸濁し、これを結合溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%エリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0046】実施例12

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、20%エリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール300g、マンニトール100g、キシリトール100g、マルチトール100g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、酸化マグネシウム20g、デンプン14g、ヒドロキシプロピルセルロース20g、サッカリンナトリウム3gを加え、均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%エリスロマイシンドライシロップ剤を得た。

【0047】実施例13

モノグリセリン脂肪酸エステル600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得、この複合体333gにソルビトール400g、キシリトール229g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、酸化マグネシウム5g、ヒドロキシプロピルセルロース20g、サッカリンナトリウム3gを加え均一に混合し、水を造

粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%エリスロマイシン経口製剤用組成物を得た。

【0048】試験例1

(検体)

実施例3で得られた経口製剤用組成物

実施例3の酸化マグネシウムを同量の炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン酸二水素ナトリウム、ノイシリンに変更し製造した経口製剤用組成物

【0049】(試験方法) 各検体1gを健康成人10名に服用させ、苦味の評価試験を実施した。

【0050】評価時期は、服用直後から10分後までとした。

【0051】また評価基準として0; 苦味をまったく感じない、1; 苦味があるのがわかる、2; 少し苦い、3; 苦い、4; 苦いが我慢できる、5; 我慢できないほど苦いの6段階で行った。

【0052】(結果) 結果は10人の平均とし、図1に示した。

【0053】試験例2

(検体)

実施例1~13で得られた経口製剤用組成物

以下のごとく製造した対照例1~10の組成物。

【0054】対照例1

ステアリルアルコール700gを、約100℃で溶解させ、その中にクラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、実施例1のスプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン組成物約950gを得た。

【0055】対照例2

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得た。

【0056】対照例3

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この組成物333gにソルビトール657g、結晶セルロース10gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%クラリスロマイシン製剤用組成物を得た。

【0057】対照例4

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この組成物333gに酸化マグネシウム70g、結晶セルロース667gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%クラリスロマイシン製剤用組成物を得た。

【0058】対照例5

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この組成物333gに酸化マグネシウム70g、ソルビトール5g、結晶セルロース592gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%クラリスロマイシン組成物を得た。

【0059】対照例6

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、クラリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%クラリスロマイシン複合体約950gを得、この組成物333gに酸化マグネシウム100g、ソルビトール567gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%クラリスロマイシン組成物を得た。

【0060】対照例7

ステアリルアルコール700gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得た。

【0061】対照例8

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得、この組成物333gに結晶

セルロース100g、ソルビトール657gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%エリスロマイシン組成物を得た。

【0062】対照例9

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得、この組成物333gに結晶セルロース10g、ソルビトール657gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%エリスロマイシン組成物を得た。

【0063】対照例10

ステアリルアルコール600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合液に、エリスロマイシンを300g

分散させた。この分散液を、スプレードライ装置を用いて、入口温度50℃、回転ディスク10000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。この結果、30%エリスロマイシン複合体約950gを得、この組成物333gに酸化マグネシウム70g、結晶セルロース597gを加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10%エリスロマイシン組成物を得た。

【0064】(試験方法) 各検体1gを健康成人10名に服用させ、苦味の評価試験を実施した。

10 【0065】評価時期は、服用直後から10後までとした。また評価基準として0；苦味をまったく感じない、1；苦味があるのがわかる、2；少し苦い、3；苦い、4；苦いが我慢できる、5；我慢できないほど苦いの6段階で行った。

【0066】(結果) 結果は10人の平均とし、表1、2に示した。

【0067】

【表1】

	直後	1分	2分	4分	6分	8分	10分
対照例1	2	3	3	3	3	3	3
対照例2	2	3	4	3	3	3	3
対照例3	2	2	2	3	3	3	2
対照例4	1	2	2	2	2	2	2
対照例5	1	1	2	2	2	2	2
対照例6	0	0	0	0	0	0	0
実施例1	0	0	0	0	0	0	0
実施例2	0	0	0	0	0	0	0
実施例3	0	0	0	0	0	0	0
実施例4	0	0	0	0	0	0	0
実施例5	0	0	0	0	0	0	0
実施例6	0	0	0	0	0	0	0
実施例7	0	0	0	0	0	0	0

【0068】

【表2】

13

14

	直後	1分	2分	4分	6分	8分	10分
対照例7	2	3	3	3	3	3	3
対照例8	2	3	4	3	3	3	3
対照例9	2	2	2	3	3	2	2
対照例10	1	2	2	2	3	2	2
実施例8	0	0	0	0	0	0	0
実施例9	0	0	0	0	0	0	0
実施例10	0	0	0	0	0	0	0
実施例11	0	0	0	0	0	0	0
実施例12	0	0	0	0	0	0	0
実施例13	0	0	0	0	0	0	0

【0069】試験例3

(検体)

実施例1～7の経口製剤用組成物

試験例2に示した対照例1の組成物

【0070】(試験方法) 各検体1gの溶出試験を行った。試験方法は、日11局の溶出試験方法にしたがった。溶出液は、pH4.0の酢酸緩衝液を使用した。バドル回転数は、100rpmとし、10分後の溶出率を測定した。

【0071】(結果) 結果は表3に溶出率で示した。

【0072】

【表3】

	10分
対照例1	5
実施例1	100
実施例2	100
実施例3	100
実施例4	100
実施例5	100
実施例6	100
実施例7	100

【0073】試験例4

(検体)

実施例1～7の経口製剤用組成物

試験例2に示した対照例3～6の組成物

【0074】(試験方法) 各検体1gを水約5mlに懸濁し、1日間冷蔵庫保存(5°C)したものを健康成人10名に服用させ、苦味の評価試験を実施した。

【0075】評価時期は、服用直後から5分後まで1分毎とした。また評価基準として0；苦味をまったく感じない、1；苦味があるのがわかる、2；少し苦い、3；苦い、4；苦いが我慢できる、5；我慢できないほど苦いの6段階で行った。

【0076】(結果) 結果は10人の平均とし、表4に示した。

30 【0077】

【表4】

	直後	1分	2分	4分	6分	8分	10分
対照例3	4	4	5	5	5	5	5
対照例4	3	4	4	5	5	4	4
対照例5	3	3	3	4	4	3	3
対照例6	0	0	0	0	0	0	0
実施例1	0	0	0	0	0	0	0
実施例2	0	0	0	0	0	0	0
実施例3	0	0	0	0	0	0	0
実施例4	0	0	0	0	0	0	0
実施例5	0	0	0	0	0	0	0
実施例6	0	0	0	0	0	0	0
実施例7	0	0	0	0	0	0	0

【0078】試験例4

(検体)

実施例3の経口製剤用組成物

試験例2に示した対照例6の組成物

【0079】(試験方法)健康成人6名に、実施例3で調製した組成物2gと対照例4で調製した組成物2gをクロスオーバー法で投与し、24時間までの血中濃度を測定し、AUC、Cmaxを求め表5に示した。

【0080】

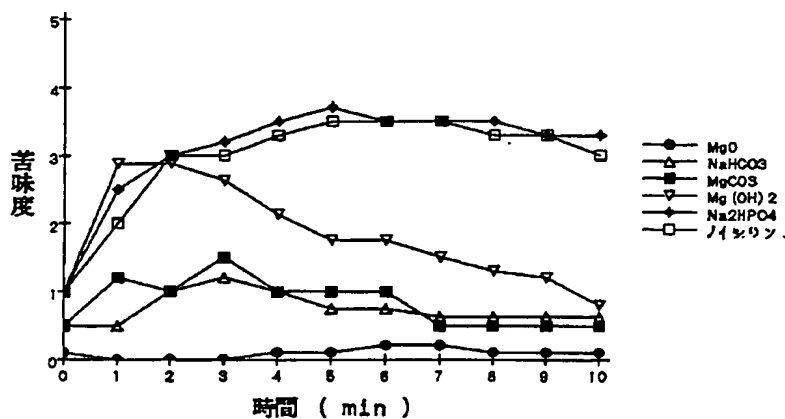
【表5】

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
実施例3	8	1.3
対照例6	4	0.5

【図面の簡単な説明】

【図1】縦軸に苦みの評価、横軸に服用後の時間(分)を示した相関図である。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5

A61K 47/32

識別記号

庁内整理番号

B 7433-4C

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 板井 茂
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内
(72) 発明者 林 英文
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 島野 公秀
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内
(72) 発明者 小山 郁夫
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内